

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

N°

THÈSE

46

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

24 MARS 1943

René KERÉBEL

Né le 20 Mars 1913 à Paris

**Les néphroses
post-transfusionnelles**

Président : TANON, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1940

1943
FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1940

N

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

René KERÉBEL

Né le 20 Mars 1913 à Paris

24 MARS 1943

Les néphroses post-transfusionnelles

Président : TANON, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1940

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER .. Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pathologique.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.
 HUGNENIN ... Anatomie Pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHEVALLIER...		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET..	
HUGUENIN		MOURE	
LAROCHE (G.)..		QUENU	
LIAN		FEY	
MOREAU			
PIEDELIEVRE..			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA SŒUR ET A MON FRERE

A TOUS MES AMIS

A MON CHEF ET AMI LE MEDECIN-LIEUTENANT
DESPIERRES

A MES CAMARADES DU 5^e BATAILLON
DE MITRAILLEURS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive
à la Faculté de Médecine de Paris,

Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale
et à l'Institut Supérieur d'Hygiène,

Membre de l'Académie de Médecine,

Officier de la Légion d'Honneur,

*qui nous a fait le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.
Qu'il veuille trouver ici l'expression
de notre respectueuse gratitude.*

INTRODUCTION

La chirurgie de guerre faisant fréquemment appel à la transfusion sanguine, il nous a paru intéressant de consacrer notre thèse à un aspect particulier des complications de cette thérapeutique, les accidents rénaux post-transfusionnels.

Bien connus du point de vue clinique, malgré leur rareté, les accidents rénaux de la transfusion n'en posent pas moins, du point de vue étiopathogénique, un problème qui reste encore bien obscur. Sans prétendre en apporter ici la solution, nous désirons néanmoins lui consacrer la plus grande partie de notre travail, en tentant d'exposer aussi clairement que possible les diverses théories en présence, et en soulignant pour chacune d'elles les arguments qui les rendent acceptables, et ceux qui les combattent.

La connaissance des néphropathies de la transfusion sanguine repose actuellement sur deux ordres de faits : les uns, les plus nombreux, sont expérimentaux. C'est surtout à l'étranger, en particulier parmi les chercheurs russes et américains, que l'on s'est proposé d'éclaircir sur l'animal, par des études anatomo-pathologiques et plus particulièrement histo-pathologiques, le mécanisme de ces accidents post-transfusionnels.

Les autres sont cliniques, et, lorsque l'évolution fut fatale, les observations se complètent souvent d'examen nécropsiques. La confrontation de ces deux séries de documents nous apportera de précieux enseignements cliniques et pathologiques.

C'est après avoir minutieusement analysé ces données anatomo-pathologiques que nous avons adopté le terme de « néphrose » pour désigner les complications rénales de la transfusion sanguine. Le mot « néphropathie » nous avait semblé trop général pour désigner des lésions typiques et de caractère constant. Par contre, le terme « néphrite » ne correspond pas absolument à la nature de lésions cellulaires souvent insuffisantes pour légitimer, au sens biologique du mot, le terme de néphrite aiguë (Liège).

Nous avons cru devoir adopter le plan de travail suivant :

Après un bref *rappel historique* des travaux parus sur la question, en particulier depuis 1935, date de la thèse de Moline, où l'on trouvera une importante bibliographie antérieure à cette date, nous évoquerons *l'aspect clinique* des accidents rénaux de la transfusion. A l'aide de documents concernant aussi bien les expériences sur l'animal que les recherches effectuées sur des sujets morts de complications transfusionnelles, nous donnerons une description des lésions macroscopiques et histologiques constatées au niveau des reins, et nous chercherons à en définir la valeur étiopathogénique. Enfin nous verrons quelles sont actuellement les mesures prophylactiques et thérapeutiques dont le clinicien dispose pour éviter des complications rares il est vrai, mais toujours graves et souvent fatales.

HISTORIQUE

Les accidents rénaux de la transfusion sanguine furent longtemps attribués à des fautes de technique. Il fallut les travaux de Camus et Pagniez, à la fin du XIX^e siècle, puis ceux de Lansteiner en 1901, de Jansky en 1907, et de Mess en 1910, pour que triompha la notion d'incompatibilité sanguine par les agglutinines. La découverte des groupes sanguins, en jetant une lumière nouvelle sur le mécanisme des accidents transfusionnels, apportait une explication dont les chercheurs se contentèrent pendant près de vingt années.

Mais l'incompatibilité fournit une explication plus étiologique que pathogénique. C'est pourquoi les travaux tendant à pénétrer le mode d'action des sangs incompatibles sur le rein ne tardèrent pas à se multiplier, tant dans le domaine expérimental qu'en clinique. Ce furent d'abord les travaux expérimentaux de Lévy, qui étudia sur l'animal les altérations rénales consécutives à l'hémoglobinurie. Plus tard, les observations de Goormaghtigh, en 1918, concernant un cas de blocage rénal mortel, de Curtis, de Béraud, de Bancroft, traitant une anurie post-transfusionnelle par décapsulation rénale et néphrostomie, montrent que les cliniciens ne restent pas indifférents à ces accidents. Si la notion

d'incompatibilité continue à dominer le problème, la pathogénie des symptômes observés suscite les hypothèses les plus diverses, construites aussi bien sur des faits d'observation que sur des constatations expérimentales. Puisque la décapsulation amène la disparition des troubles, on peut admettre qu'un facteur nerveux, spasmodique, intervient. Les chercheurs russes Hess et Filatow établissent expérimentalement qu'au cours de la transfusion, il se produit une vaso-contriction des vaisseaux rénaux amenant une chute de la pression sanguine intra-rénale, et par conséquent un hypofonctionnement de l'organe.

Mais presque en même temps Baker et Dodds, après d'importantes recherches histologiques, décrivent des altérations tubulaires provoquées par la précipitation d'hémoglobine en présence d'une urine acide. Ainsi peuvent s'expliquer l'obstruction intra-rénale et l'anurie de la transfusion.

Les années qui suivent apportent des éléments cliniques importants. Cruchet et Caussimon, étudiant les accidents de la transfusion de sang hétérogène, Santy en 1926, Oliensis deux ans plus tard, rapportent des documents que Lindau en 1928, Bordley en 1931, complètent de descriptions anatomo-pathologiques.

L'observation de Stewart, les recherches expérimentales d'Irsigler, sont suivies en 1933 par l'importante étude que Liège publie sur les néphropathies graves de la transfusion, question qui fait, toujours en 1933, l'objet de la thèse de son élève, M^{me} Herr. Cette année encore, les travaux expérimentaux de Grasso, les observations cliniques de Johnson et Conway, de Van Dees-

ten et Cosgrove, apportent leur contribution à la question.

La notion d'intolérance est introduite par Tzanck, qui rattache les accidents rénaux de la transfusion aux néphrites d'intolérance. Les travaux expérimentaux de Iljin, les observations cliniques de Grasso, de Degowin, la thèse de Legendre, marquent l'année 1934. L'année suivante, Mac Candless décrit un cas d'oligurie par hémolyse transfusionnelle, Daumerie et ses collaborateurs une observation de choc rénal mortel, Sorrentino des cas de néphrite. Tzanck, Paris et Moline reprennent la question des néphropathies de la transfusion, auxquelles Moline devait consacrer sa thèse.

Les importantes recherches de Iljin s'étendent sur 1936 et sont consacrées à la fonction rénale sous l'action de plasma et d'érythrocytes hétérogènes. Cette même année, paraissent les sept observations mortelles de Goldring et Graef, et le cas d'urémie de Hanser-Pruss.

Un nouveau cas de néphrite mortelle est rapporté en 1936 par Fredikson, ainsi que deux cas d'anurie que Baker explique par l'incompatibilité amenant une précipitation de l'hémoglobine en milieu acide. Degowin et ses collaborateurs reprennent en 1937 la question à la fois sur le plan expérimental et sur des bases nécropsiques. Ces auteurs sont amenés à nier le rôle de l'ischémie rénale, mais n'arrivent pas à établir la constance du facteur acidité urinaire. Les recherches expérimentales de Thalhimer, de Robinson, de Morito, l'observation de Papa en 1939, complètent un dossier important de faits et d'hypothèses.

Ainsi, l'évolution des idées sur les néphrites de la transfusion comporte deux périodes : la première est dominée par la notion d'incompatibilité qui a paru d'abord suffire à expliquer la pathogénie des accidents rénaux post-transfusionnels. Au cours de la seconde, se sont fait jour diverses théories qui, sans rejeter le rôle étiologique de l'incompatibilité, ont évoqué des facteurs toxiques, anaphylactiques, spasmodiques, métaboliques, pour expliquer le mode d'apparition des symptômes. Nous aurons à évoquer en détail et à apprécier le bien-fondé de ces diverses théories lorsque nous discuterons la pathogénie des néphrites post-transfusionnelles.

III

ETUDE CLINIQUE

Devant le nombre considérable des transfusions sanguines effectuées chaque jour en pratique médico-chirurgicale, la proportion des accidents de cette thérapeutique reste extrêmement faible. Les chiffres les plus généralement admis oscillent entre 0,3 % (statistique de Goldring et Graef portant sur 2.000 observations) et 0,01 %. Une grande partie de ces complications revêtent la forme rénale. Les néphroses qui nous occupent sont donc observées dans moins de 0,3 % (en prenant le chiffre maximum) de l'ensemble des transfusions, sans que l'on n'ait jamais pu établir une prédominance de sexe, d'âge, ou de maladie.

A la rareté de ces accidents s'oppose leur gravité. Nous avons pu rassembler 53 observations publiées dans la littérature, de gravité variable, allant de l'hémoglobinurie transitoire à l'urémie mortelle. Une issue fatale a été rapportée dans 29 cas (54 %) : on voit donc l'importance de la connaissance de ces accidents dont la gravité est ainsi démontrée.

Dans la description clinique des accidents rénaux transfusionnels, nous n'essayerons pas de distinguer les accidents bénins des troubles graves. Par accidents bénins en effet, on entend avant tout les douleurs lombaires et l'hémoglobinurie qui, à l'état isolé et transi-

toire, constituent davantage des symptômes d'alarme que des complications en elles-mêmes redoutables. Mais ces signes, dont l'origine rénale est parfois contestée, annoncent souvent des accidents graves. C'est donc par leur ordre d'apparition chronologique que nous décrirons ces troubles dont la forme la plus fréquente est la néphrite azotémique sèche; seul le cas de Dingler concernait une glomérulo-néphrite hémorragique.

a) *Réaction immédiate.* Certains signes, objectifs mais surtout subjectifs, peuvent apparaître dès le début de la transfusion, alors que 20 ou 30 cc de sang sont injectés. Ces signes qui peuvent manquer, même dans les cas évoluant ultérieurement sous forme de néphrose grave, sont tout d'abord des *douleurs lombaires*. Leur apparition commande de suspendre la transfusion. Si elles disparaissent ou s'atténuent, l'injection sera reprise avec prudence. Des douleurs persistantes en commandent la suspension définitive. Ces phénomènes douloureux présentent souvent un caractère pulsatile et peuvent s'étendre à la région épigastrique. En même temps, on note parfois un sentiment d'angoisse, une sensation de constriction cervicale et thoracique accompagnée de dyspnée et de toux. La recoloration brusque du visage, la cyanose, les frissons, l'hyperthermie rapide, les vomissements, doivent être considérés comme des symptômes graves faisant prévoir une atteinte rénale profonde.

L'hémoglobinurie, considérée par certains auteurs comme un phénomène constant de la transfusion, apparaît soit immédiatement, soit quelques heures plus tard. L'hémoglobine, révélée par les réactions chimiques et spectroscopiques, ne s'accompagne pas d'hématies. Par

contre, le culot de centrifugation renferme généralement des cylindres épithéliaux et granuleux que Achard et Feuillé, Chabrol, Bénard, considèrent, avec l'élévation de l'azotémie et de la constante d'Ambard, comme signant la participation du rein.

L'hémoglobinurie peut rester un symptôme isolé, disparaissant au bout de 24 ou 48 heures, prolongée parfois par de l'albuminurie. Elle peut s'accompagner des signes réactionnels associés aux hémoglobinuries d'autre origine : urticaire, érythème, œdèmes localisés fugaces, douleurs articulaires, permettant de poser l'hypothèse de l'intolérance.

A cette phase, qui englobe le temps de la transfusion et les premières heures qui la suivent, les divers symptômes que nous venons d'énumérer peuvent soit faire défaut, soit, frustrés, disparaître définitivement à la suspension de la transfusion. Mais on ne doit pas oublier que leur atténuation n'a aucune valeur pronostique, et reste sans rapport avec la gravité et l'évolution ultérieure de la néphrose.

b) *Réaction éloignée.* Sous ce terme nous comprenons trois phases distinctes, une période oligurique, ou anurique, une période hydrique, enfin une période de terminaison.

1° *Période oligurique.* La réaction précoce que nous venons de décrire est suivie, en cas d'atteinte rénale grave, et après une rémission faisant croire à un rétablissement complet, d'une période oligurique ou anurique pouvant s'étendre sur plusieurs jours. La période oligurique débute entre la 6^e et la 24^e heure après la

fin de la transfusion. Elle commence généralement par des signes urinaires pouvant débiter par une hématurie suivie d'une anurie parfois totale. Exceptionnellement, l'anurie survient immédiatement après la transfusion. L'examen des quelques gouttes d'urine recueillies par sondage montre la présence d'albumine, d'hémoglobine, d'hématies, de cylindres granuleux confirmant l'atteinte du parenchyme rénal. On constate en outre une notable diminution de l'urée et des chlorures urinaires. Ce blocage connaît des rémissions, avec émission spontanée de 400 à 500 cc d'urine très déchlorurée, et pauvre en urée, suivie à nouveau d'une anurie plus ou moins complète, ou d'une oligurie à 200 ou 300 cc., les quantités d'urée et de chlorures éliminées restant toujours très faibles. L'excrétion de la phénol-sulfophthaléine, pratiquée dans quelques cas, s'est toujours montrée très abaissée.

A cette période des signes urinaires, qui s'étend rarement sur plus de 10 jours (maximum observé 16 jours, minimum 5 jours), correspondent peu de signes subjectifs, l'état général paraissant peu touché en dehors de la maladie initiale.

Les examens hématologiques pratiqués à cette période montrent une augmentation régulièrement progressive de l'urée, pouvant atteindre 150 mmg par 100 cc., tandis que l'acidose se manifeste par une baisse de la réserve alcaline. Dans certains cas, des manifestations purpuriques s'associent à une chute des plaquettes sanguines. Goldring signale un cas d'épistaxis renouvelées.

On note parfois de l'hypertension, de l'œdème. Les symptômes de cette période paraissent atteindre leur

point culminant vers le 8^e-12^e jour dans les cas évoluant favorablement, vers le 4^e-18^e jour dans les cas mortels (Goldring).

Certaines anuries restent bénignes et, bien que de nature néphritique, ainsi que le montre l'examen de l'urine, évoluent spontanément et favorablement en quelques heures.

2° Période hydrique. Cette période n'est pas constante. Lorsqu'elle a lieu, elle se caractérise par l'élimination spontanée de grandes quantités d'urine claire pouvant atteindre le volume de 1.800 cc. par 24 heures. Mais il ne s'agit que d'une amélioration apparente si les urines restent pauvres en urée et en chlorures et que l'azotémie demeure élevée. Le pronostic de l'évolution de la néphrite ne pourra être porté que d'après les signes humoraux, taux urinaire de l'urée et des chlorures, taux de l'urée sanguine, qui ne s'abaisse généralement qu'avec un léger retard sur la réapparition de la diurèse. A cette période, c'est donc avant tout l'élimination urinaire d'urée qui importe.

Exceptionnellement, la participation du foie, sous forme d'ictère, peut donner le tableau clinique de l'hépatonéphrite de la transfusion.

3° Période de terminaison. Cette période débute du 12^e au 15^e jour après la transfusion. Selon Goldring, la durée moyenne de survie dans les cas mortels a été de 10 jours après la transfusion. Mais on a parfois observé des évolutions prolongées, où la mort n'intervenait qu'au 25^e jour. Dans ces cas où la fonction rénale est définitivement compromise, les signes s'aggravent, pour

réaliser le tableau classique de la crise urémique : vomissements et diarrhée, somnolence coupée de convulsions, torpeur et coma qui s'accroissent jusqu'à la mort.

Lorsque l'évolution est heureuse, la fonction rénale se rétablit; le caractère hydrique de la période précédente s'accroît. On a noté des polyuries dépassant 3 litres pendant plusieurs jours, tandis que la composition chimique de l'urine se modifie : l'azote et les chlorures deviennent abondants, l'azotémie s'abaisse. L'acide disparaît; la réserve alcaline se reconstitue.

A côté de perturbations bénignes dont la nature essentiellement rénale reste discutable, hémoglobinurie, douleurs, anurie éphémère, il existe donc des néphroses post-transfusionnelles revêtant l'aspect clinique de néphrites azotémiques, dont l'évolution s'étend sur deux à trois semaines, et qui, dans 50 % des cas environ, se terminent par la mort urémique. Le tableau clinique de ces néphroses a souvent été rapproché de celui des néphrites chimiques aiguës. Nous verrons par la suite que cette similitude s'étend à d'autres aspects de ces néphropathies.

IV

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les données anatomopathologiques concernant les néphroses post-transfusionnelles nous sont fournies d'une part par l'expérimentation sur l'animal, d'autre part par les résultats des nécropsies effectuées sur des sujets morts des complications rénales de la transfusion. Ces résultats sont à peu près superposables.

Avant d'étudier en détail les lésions constatées au niveau des reins, il nous faut signaler la relative fréquence d'atteintes hépatiques, nécrose centrale, cirrhose, hémorragies, qui permettent de penser que les accidents anuriques de la transfusion relèvent peut-être d'une cause plus générale que locale.

Macroscopiquement, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, on constate une augmentation de volume des reins et une hyperémie principalement médullaire. A la section, en effet, apparaît une zone de démarcation cortico-médullaire, rouge sombre, se prolongeant dans le cortex en bandes rayonnantes.

Mais c'est histologiquement que les lésions apparaissent dans toute leur intensité.

Le tissu interstitiel est régulièrement le siège d'un œdème modéré ou intense. On trouve à ce niveau des foyers de prolifération avec histiocytes, plasmazellen, et quelques leucocytes polymorphonucléaires.

Les glomérules paraissent intacts, abstraction faite, dans certains cas, d'un épaissement de la membrane basale et des parois artériolaires afférentes. Les anses sont toujours perméables, bien que renfermant quelques globules sanguins. Les capsules de Bowman sont soit normales, soit distendues, les espaces intercapsulaires étant généralement augmentés.

Mais c'est au niveau des tubes urinifères eux-mêmes que l'on trouve les altérations les plus importantes. L'œdème du tissu interstitiel les maintient écartés les uns des autres, surtout à la ligne de démarcation cortico-médullaire. Dans la lumière des tubules proximaux, on remarque des débris éosinophiles libres. Au fond des tubules, siègent de nombreux pigments. Dans l'épithélium du segment distal des tubes en U, sont déposés quelques grains d'hémosidérine. Cet épithélium est parfois intact, parfois en régression, avec vacuolisation du cytoplasme et destruction des noyaux. Cette régression épithéliale donne aux tubules un aspect particulier : leur lumière est très élargie, soit parce que les cellules de revêtement sont diminuées de hauteur, par érosion ou desquamation, soit parce qu'une oblitération distale a amené une dilatation proximale. Les canaux collecteurs sont extrêmement dilatés par de nombreux cristaux bruns, des leucocytes, de grosses cellules phagocytaires libres, des débris d'épithélium desquamé, des globules pigmentaires de différents diamètres. Ces masses pigmentaires paraissent être composées de produits de l'hémoglobine. Les cellules de revêtement des collecteurs sont diminuées de hauteur, par atrophie et par pression. C'est au niveau des anses de Henle que les lésions paraissent atteindre leur maximum d'intensité. Les anses de Henle sont en effet

remplies de façon constante de cylindres granulaires éosinophiles, de cylindres épithéliaux de desquamation, de gouttelettes présentant la coloration caractéristique de l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes voisins, enfin de masses calcifiées. L'absence de mitoses à ce niveau complète l'image de dégénérescence épithéliale.

Les cylindres et les pigments provoquent généralement aux points où ils se déposent une altération épithéliale nécrotique. L'hémosidérose, toujours présente, mais à des degrés variables, est loin de constituer l'altération principale telle que l'avaient considérée de nombreux auteurs. Pour Degowin, il s'agirait là d'un processus physiologique consécutif à la libération de l'hémoglobine hors du courant sanguin. Le pigment est fixé non seulement par l'épithélium tubulaire, mais aussi, ainsi qu'on a pu le constater chez l'animal et même chez l'homme, par les cellules de Kupfer du foie, et par le système réticulo-endothélial, les ganglions lymphatiques et la rate. Ce dépôt paraît sans conséquence fonctionnelle, et l'insuffisance rénale a pu être considérable en présence d'une hémosidérose très légère.

En somme, deux processus pathologiques distincts caractérisent les images anatomo-histologiques de la néphrose post-transfusionnelle :

tout d'abord, une *obstruction tubulaire* par les masses pigmentaires précipitées dans la région des anses de Henle, amenant la dilatation des tubules;

ensuite, un *processus de destruction*, atteignant particulièrement l'épithélium des tubes contournés, avec réaction de régénérescence à ce niveau.

Enfin, un trait caractéristique est la présence de pigments dans la partie distale des tubes en U, dans les anses de Henle.

Dans aucun cas, il n'est possible d'établir une relation entre l'intensité et l'étendue des lésions, et la durée des troubles urinaires *in vivo*. Pour certains auteurs, une survie de plus de dix jours favoriserait l'apparition de mitoses. La quantité de sang reçue ne paraît pas non plus conditionner la gravité de l'atteinte tubulaire.

Mais ce qui ressort surtout de l'image histopathologique, qui correspond à une néphrose aiguë avec néphro-sclérose artériolaire modérée, c'est qu'aucune lésion ne paraît suffisamment constante dans son appréciation et son intensité pour justifier les troubles urinaires. Le dépôt des produits de désintégration de l'hémoglobine n'est pas toujours assez important pour justifier un éventuel blocage mécanique des tubes excréteurs du rein. L'obstruction des canalicules est en effet toujours partielle, et le nombre des tubules oblitérés n'est pas suffisamment élevé pour provoquer une diminution fonctionnelle importante.

Enfin, si la présence de pigment et d'hémosidérine constitue un critère important pour poser le diagnostic anatomique d'une néphropathie transfusionnelle, la dégénérescence tubulaire et l'œdème interstitiel, lésions prédominantes, restent souvent trop légers pour expliquer l'anurie. Il n'y a pas correspondance entre les altérations, qu'on a souvent comparées, abstraction faite des dépôts pigmentaires, à celles de la néphrite mercurielle, et le tableau clinique. D'autres facteurs doivent donc intervenir, et ce sera le but de notre essai d'interprétation étiopathogénique, que de les exposer et d'en discuter la valeur.

V

ESSAI D'INTERPRETATION ETIO - PATHOGENIQUE

Nous avons vu que le facteur étiologique le plus généralement admis dans les accidents rénaux de la transfusion est l'incompatibilité du sang transfusé. De fait, d'après les observations que nous avons pu recueillir, dans de nombreux cas le sang injecté ne fut pas examiné au préalable. Dans 12 autres cas contrôlés, il s'agissait de sang sûrement compatible. Enfin, dans 14 cas, l'incompatibilité a été déterminée après coup, lorsque les accidents étaient déjà déclenchés. Ainsi, l'incompatibilité, bien qu'à l'origine de nombreuses complications, ne peut pas *toujours* être mise en cause.

Certes, on a tenté, pour expliquer les accidents survenus après transfusion de sang compatible, de discuter la valeur du classement en groupes sanguins, à l'intérieur desquels des subdivisions, des sous-groupes, plus difficiles à déterminer, porteraient la responsabilité de classifications en apparence exactes, mais sans sécurité. De même a-t-on pu mettre en avant des erreurs techniques intervenues lors de ces déterminations. Enfin, on a invoqué l'éventualité (jusqu'alors non vérifiée) de variations de groupe pour un sang donné.

Toutes ces hypothèses sont construites sur des faits sinon complètement discutables, du moins dont on peut également utiliser la contre-partie. Les observations susceptibles d'étayer solidement ces hypothèses ne sau-

raient être recueillies dans l'avenir qu'avec lenteur et difficulté.

Du point de vue étiologique, l'incompatibilité sanguine, qui paraît favoriser, mais non entièrement provoquer les accidents, n'apporte donc pas la solution du problème.

Quant à la pathogénie des complications rénales transfusionnelles, elle a donné lieu à des théories dont nous retiendrons les plus importantes :

1° *Théorie mécanique.* Nous avons vu que certains auteurs, en se basant sur la précipitation des pigments dans les tubules, pensaient pouvoir expliquer l'anurie par le blocage mécanique du rein, dont la fonction serait ainsi gravement compromise. Mais nous avons vu également qu'histologiquement ce blocage ne paraît pas suffisant pour altérer la sécrétion urinaire d'une façon aussi importante.

2° *Théorie métabolique.* La réaction immédiate provoquerait des troubles métaboliques qui affecteraient la fonction rénale. Il s'agirait avant tout d'un trouble du métabolisme chloruré. On connaît l'existence des néphropathies par déchloruration, en particulier dans les atteintes gastriques et les vomissements incoercibles. Mais il n'est pas démontré que la déchloruration, indiquée ici par l'azotémie (par manque de sel), les crises tétaniques, les vomissements persistants, ait pour conséquence une lésion rénale spécifique telle que celles apparues dans les accidents de la transfusion. Si la déchloruration peut contribuer dans certains cas à l'apparition des altérations rénales, elle ne saurait s'expliquer devant des faits d'observation tels que *l'œdème*, non constant mais parfois très intense, et qui n'est pas une caractéristique de l'azotémie hypochlorémique; *l'absence d'hypochlorémie* chez les quelques malades pour lesquels des dosages ont été effectués.

La théorie métabolique ne se suffit pas à elle-même. Des perturbations humorales interviennent dans les néphroses de la transfusion, mais sans doute secondairement. C'est ainsi que l'acidose a pu expérimentalement être rendue responsable de la précipitation de l'hémoglobine au niveau des tubules. Mais en aucun cas ces perturbations métaboliques ne paraissent pouvoir expliquer à elles seules les altérations observées.

3° *Théorie toxique.* Cette théorie attribue les accidents rénaux post-transfusionnels à l'action de substances irritantes ou toxiques contenues dans le sang incompatible, le tissu rénal fonctionnel étant gravement lésé sous l'action de substances toxiques libérées hors du sang au moment de la transfusion. Le caractère des lésions rénales rend plausible cette explication. En effet l'œdème, l'infiltration, la nécrose, correspondent assez bien à l'image anatomopathologique d'une intoxication aiguë. Contre cette théorie, par contre, s'élèvent l'inconstance des doses toxiques et l'absence de relation entre la dose et l'effet; l'observation renouvelée d'accidents n'éclatant qu'à la dernière transfusion d'une série toujours bien tolérée. Aussi est-on amené à faire intervenir un facteur individuel et à envisager la possibilité d'une intolérance soit innée, soit acquise, plutôt qu'une intoxication véritable.

4° *Théorie anaphylactique.* La théorie anaphylactique paraît correspondre assez bien à la nature des complications rénales de la transfusion sanguine. Elle s'appuie sur des arguments d'ordre divers :

a) l'existence de complications rénales après transfusion de sang sûrement compatible, et l'identité des complications, qu'il s'agisse de sang compatible ou de sang incompatible, soulignent le rôle primordial de la réaction individuelle du sujet;

b) l'absence de relation entre la dose injectée et l'apparition ou l'importance des accidents montre bien qu'il ne s'agit pas d'une action toxique, car la dose nécessaire pour déclencher les accidents resterait approximativement dans les mêmes limites. Or les premiers symptômes apparaissent souvent après qu'une quantité infime de sang (20 ou 30 cc.) a été reçue, l'arrêt de la transfusion ne suffisant pas toujours à enrayer l'évolution de la néphrose;

c) la rareté des accidents rénaux post-transfusionnels permet d'affirmer, outre que des sangs incompatibles sont certainement tolérés dans bien des cas, que la transfusion n'est pas en elle-même toxique, mais qu'elle est capable de précipiter, chez des individus hypersensibles, des symptômes allergiques somme toute comparables à ceux que l'on observe dans les intolérances médicamenteuses et dans la maladie sérique. Lorsque les manifestations hémoclasiques n'ont lieu qu'après une série de transfusions bien supportées, on est en droit d'invoquer un état d'intolérance acquise, amené soit par les transfusions antérieures, soit par des modifications humorales dues à la maladie en cours;

d) l'association, aux accidents rénaux, de symptômes tels qu'urticaire, œdème fugace, purpura, dont la nature réactionnelle n'est plus discutée, apporte un argument solide à la théorie anaphylactique.

Si l'on admet la nature anaphylactique des néphroses post-transfusionnelles, on considérera avec Moline les accidents rénaux des sangs incompatibles et compatibles comme des manifestations d'intolérance, où le facteur *terrain* joue un rôle essentiel. Ce rôle est puissant et collectif dans le cas des sangs incompatibles, plus effacé et individuel dans le cas des sangs compatibles.

VI

PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT DES NEPHROSES POST-TRANSFUSIONNELLES

La notion d'incompatibilité des sangs dominant une forte proportion des cas de néphrose post-transfusionnelle, il semble qu'une des mesures prophylactiques les plus efficaces doive consister en la détermination rigoureuse des groupes auxquels appartiennent donneur et receveur. Sans entrer dans une critique détaillée des techniques généralement utilisées, bornons-nous à en rappeler les difficultés.

Si la détermination des groupes sanguins exige parfois l'emploi comparatif de plusieurs séries de sérums étalons, elle nécessite toujours l'emploi du sérum O. La possibilité d'erreurs, en particulier dans les cas d'urgence, sera limitée par l'utilisation systématique des donneurs universels.

Les épreuves dites directes n'apportent pas toujours toute la sécurité désirable, ainsi que paraissent le prouver plusieurs observations. Sur 95 transfusions dans lesquelles Rudel a employé systématiquement ces épreuves, on compte 4 accidents mortels.

L'épreuve des trois gouttes, dite de Nurnberger, ne dévoile que les incompatibilités certaines. L'épreuve directe, selon Jeanbreaux, n'a de valeur absolue que

lorsqu'elle est positive, de même que l'épreuve biologique d'Æhlecker. L'épreuve de Beth Vincent paraît apporter le maximum de sécurité.

Éliminée la cause d'accidents par incompatibilité, il reste à déterminer les mesures propres à éviter les complications en présence de sang compatible. Autrement dit, il convient de « tâter la susceptibilité du malade ». Pour Moline, on évitera de s'adresser aux donneurs présentant des tares morbides analogues à celles du receveur. Devant la vraisemblance de la nature anaphylactique des néphroses de la transfusion, l'hyper-sensibilité du patient peut être prévue lorsque celui-ci a déjà présenté des accidents d'intolérance à divers médicaments et aliments, ou est sujet à des manifestations allergiques telles que migraine, urticaire, asthme. Lorsque la gravité de l'anémie commande malgré tout la transfusion, celle-ci sera effectuée avec le maximum de précautions, dans la détermination des groupes, dans le choix des doses, dans la technique (en particulier au point de vue lenteur) de l'injection.

Quant aux mesures thérapeutiques à envisager, elles relèvent principalement du traitement classique des néphrites aiguës. A la période d'anurie, on s'efforcera à la fois de lutter contre la déshydratation, par boissons et injections sous-cutanées ou goutte-à-goutte rectal de sérum glucosé isotonique.

A la période hydrique, on fera appel aux boissons abondantes, à la rechloruration contrôlée par des dosages quotidiens, à un traitement diurétique prudent. Certains auteurs ont eu recours, dans des cas d'anurie post-transfusionnelle, à des mesures chirurgicales. Les heureux résultats qu'ont obtenu Bancroft, Van Dusteen,

Béraud, par décapsulation rénale, paraissent justifier l'origine spasmodique de l'anurie.

Signalons enfin que la reprise de la diurèse provoquée par la transfusion sanguine au cours d'anuries néphrétiques indique des possibilités thérapeutiques nouvelles dans le traitement des néphroses post-transfusionnelles.

VII

CONCLUSIONS

I. Les accidents rénaux de la transfusion sanguine, bien que rares, méritent de retenir l'attention à la fois par leur gravité et par le problème étio-pathogénique qu'ils soulèvent.

II. Ni la dose injectée, ni l'incompatibilité des sangs du donneur et du receveur, ne paraissent conditionner de façon constante l'apparition et l'intensité des symptômes.

III. Caractérisée cliniquement par une oligurie ou une anurie pouvant entraîner la mort par urémie, anatomiquement par de l'œdème interstitiel et des lésions tubulaires, les accidents rénaux de la transfusion sanguine paraissent mieux correspondre au terme de néphrose qu'à celui de néphrite.

IV. Les altérations anatomopathologiques ne suffisent pas toujours à expliquer les accidents anuriques par une obstruction mécanique du rein. Pour définir la nature de ces néphroses, diverses théories, métabolique, toxique, anaphylactique, ont donc été proposées.

V. La théorie anaphylactique, qui permet de considérer les néphroses post-transfusionnelles comme des accidents réactionnels, apporte, en l'état actuel de nos

connaissances, la réponse la plus satisfaisante au problème étio-pathogénique de ces manifestations.

VI. Les mesures prophylactiques concernent aussi bien la détermination des groupes sanguins que la technique de la transfusion. Le traitement des diverses phases des néphroses post-transfusionnelles relève de la thérapeutique urologique courante. Des essais de décapsulation rénale et de transfusion itérative de sang ont paru encourageants dans certains cas graves.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président de Thèse,*
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

- Baker S.-L., Dodds E.-C.* — Obstruction of the renal tubules during the excretion of hemoglobin. (Brit. J. exp. Path., VI, 247, 1925.)
- Baker S.-L.* — Anuria following blood transfusion. (Lancet, n° 5938, 1390-1394, 1937.)
- Brancroft F.-W.* — Anuria following transfusion; decapsulation of both kidneys. (Ann. Surg., LXXXI, 733-738, 1925.)
- Béraud M.* — L'incompatibilité des sangs dans la transfusion citratée; anurie grave cédant à une décapsulation du rein avec néphrostomie. (Rev. gén. clin. thérap., XXXVII, 372-375, 1923.)
- Bordley J.* — Reactions following transfusion of blood, with urinary suppression and uremia. (Arch. Int. Med., XLVII, 288-315, 1931.)
- Cruchet R., Caussimon J.* — Les accidents dans la transfusion sanguine hétérogène. (J. Physiol. Path. Gén., XXIV, 343-352, 7626-7678, 61-75, 1925-1926)
- Curtis A.-H.* — Anuria following blood transfusion. (Surg. Gyn. Obst., XXX, 627, 1920.)
- Daumerie, Bruens, Wauters.* — Choc rénal et anurie, suite de transfusion sanguine. (Bruxelles Méd., XV, 324-331, 1935.)
- Van Deesten H.-T.* — Renal insufficiency following blood transfusion. Recovery after venesection. (Ann. Int. Med., VII, 105-108, 1933.)
- Degowing E.-L., Baldrige C.-W.* — Fatal anuria following blood transfusions; inadequacy of present tests for compatibility. (Am. J. Med. Sc., CLXXXVIII, 555-560, 1934.)
- Degowing E.-L., Osterhagen H.-F., Andersch M.* — Renal insufficiency from blood transfusion. Relation to urinary acidity. (Arch. Int. Med., LIX, 432-444, 1937.)
- Degowin E.-L., Warner E.-D., Randall W.-L.* — Renal insufficiency from blood transfusion; anatomic changes in man compared with those in dogs with experimental hemoglobinuria. (Arch. Int. Med., LXI, 609-630, 1938.)
- Dinkler G.* — Beitrag zur Symptomotologie der Bluttransfusionschäden. (Ztschr. klin. Med., CXXXIV, 385-392, 1938.)
- Fredrikson H.* — Fall von tödlich verlaufendem Nierenschaden nach Bluttransfusion. (Acta Obst. Gyn. Scandinav., XVI, 78-88, 1936.)

- Goldring W., Graef I.* — Nephrosis with uremia following transfusion with incompatible blood; report of 7 cases with death. (Arch. Int. Med., LVIII, 825-845, 1936.)
- Goormaghtigh N.* — Note sur un cas de blocage de rein consécutif à la transfusion du sang. (Arch. Med. bleges, LXXI, 611-620, 1918.)
- Grasso R.* — Influenza della iniezioni di sangue emolizzato sulla secrezione urinaria. (Policlinico (sez. chir.), XL, 132-141, 1933.)
- Grasso R.* — Sul trattamento dell'anuria da choc emolitico. (Clin. Chir., X, 769-778, 1934.)
- Hansen-Pruss O.-C., Miller B.-N.* — Uremia following blood transfusion. (South Med. J., XXIX, 1033-1035, 1936.)
- Herr A.-L. (Mlle).* — Les néphropathies graves consécutives à la transfusion sanguine. (Thèse de Paris, 1933.)
- Hessl A.* — Néphropathie grave à la suite d'une transfusion sanguine. (Casop. Lek. Cesk., LXXV, 948-950, 1936.)
- Iljin W.* — Experimentelle Beobachtungen der Nierentätigkeit nach Einführung von heterogenem und auto-hämolyisiertem Blut. (Arch. klin. Chir., CLXXXI, 240-249, 1934.)
- Iljin W.* — Über das Wesen des hämolytischen Shocks bei der Bluttransfusion : über die Wirkung des Heteroplasmas und der Heteroerythrocyten auf die Nierenfunktion beim Versuchstier. (Arch. lin. Chir., CLXXXIV, 536-541, 1936.)
- Iljin W., Mincev A.* — Über das Wesen des hämolytischen Wirkung kleiner Mengen heterogenen Blutes auf die Nierenfunktion. (Arch. klin. Chir., CLXXXIV, 542-548, 1936.)
- Irsigler F.-J.* — Urämie nach Bluttransfusion. (Zentrabl. f. Chir., LVIII, 1682-1689, 1931.)
- Irsigler F.-J.* — Intravitale Isohämolyse nach Blutüberleitung bei gleichzeitiger Speicherung des Retikuloendothels; hämoglobinämische Nephrose. (Deutsch. Ztsch. Chir., CCXXXVII, 80, 1932.)
- Johnson R.-A., Conway J.-F.* — Urinary suppression and uremia following transfusion of blood. (Am. J. Obst., XXVI, 255-260, 1933.)
- Langeron L.* — Sur un cas d'accidents rénaux consécutifs à la transfusion sanguine. (J. de Méd. de Paris, LVII, 537-538, 1937.)
- Legendre R.-J.-A.* — Les accidents rénaux dans la transfusion sanguine. (Thèse de Paris, 1394.)
- Lévy L.* — Untersuchungen über die Nierenveränderungen bei experimenteller Hämoglobinurie. (Deutsch. Arch. klin. Med., LXXXI, 359 1904.)
- Liege R., Herr A. (Mlle).* — Les néphropathies graves post-transfusionnelles. (Ann. de Méd., XXXIV, 398-420, 1933.)

- Lindau A.* — Reaktionen nach Bluttransfusion. Eine ätiologische und pathologisch-anatomische Studie. (Acta path. microbiol. Scand., V, 382, 1928.)
- Mac Candless H.-G.* — A hemolytic blood transfusion reaction with oliguria. (J.A.M.A., CV, 952-954, 1935.)
- Moline R.* — Accidents rénaux de la transfusion. Clinique, prophylaxie, traitement. (Thèse de Paris, 1935.)
- Morito K.* — Durch die subcutanen und intraabdominellen Reinjektionen von Kaninchenblut hervorgerufene hochgradige Haemosiderosis der Niere bei erwachsenen Meerschweinchen. (Trans. Soc. path. jap., XXVIII, 511-514, 1938.)
- Oliensis A.* — Acute nephritis following transfusion. (Med. J. and Rec., CXXVIII, 178, 1928.)
- Papa.* — Complication rénale de la transfusion de sang incompatible. (Ann. ital. Chir., XVIII, 807, 1939.)
- Robinson S.-K.* — Nature of acute uremia after blood transfusion, surgical operation and gastro-intestinal intoxication. (Med. Rec., CXLVIII, 89 et 131, 1938.)
- Santy M.-P.* — Néphrite aiguë mortelle consécutive à une transfusion. (Lyon Chir., XXIII, 608, 1926.)
- Sorrentino M.* — Le nefriti da trasfusione. (Rinasc. Med., XII, 489, 1935.)
- Stewart S.-G.* — Acute renal insufficiency following blood transfusion. (Med. Clin. N. Am., XV, 553-559, 1931.)
- Thalhimer W.* — Experimental exchange transfusions for reducing azotemia; use of artificial kidney for the purpose. (Proc. Soc. exp. Biol., XXXVII, 641-643, 1938.)
- Tzanck A., Moline R., Paris A.* — Les néphropathies au cours de la transfusion sanguine. (Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp., XLIX, 1298-1299, 1933)
- Tzanck A., Moline R., Paris A.* — Néphrites de la transfusion. (Paris Méd., XCVII, 308-315, 1935.)

TABLE DES MATIERES

I. Introduction	7
II. Historique	9
III. Etude clinique	13
IV. Etude anatomo-pathologique	19
V. Essai d'interprétation étio-pathogénique	23
VI. Prophylaxie et traitement	27
VII. Conclusions	31

